Lane Medical Library

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Leipzig.

UEBER KOSOTOXIN

EINEN WIRKSAMEN BESTANDTHEIL DER FLORES KOSO.

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DER DOCTORWÜRDE

IN DER

MEDICIN, CHIRURGIE UND GEBURTSHÜLFE

VORGELEGT DER

HOHEN MEDICINISCHEN FACULTÄT DER UNIVERSITÄT LEIPZIG

UND VON DERSELBEN ZUM DRUCK GENEHMIGT

AM 25. JULI 1895

VON

MARTIN HANDMANN

AUS TRETSCHINOPOLY.

MIT 1 ABBILDUNG.

LEIPZIG,

DRUCK VON J. B. HIRSCHFELD.

1895.

Sonderabdruck
aus dem
„Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie."
XXXVI. Band.

Die im nachstehenden geschilderten Untersuchungen knüpfen an an eine Arbeit von Max Leichsenring[1]) aus dem Jahre 1893, welche darauf gerichtet war, dem wirksamen Bestandtheil der flores Koso nachzuforschen. Sie hat wesentlich dazu beigetragen, unsere Kenntnisse von der chemischen Zusammensetzung dieses Arzneimittels zu vermehren.

So genau man nämlich bisher die klinischen Wirkungen der flores Koso studirt hatte, so unklar war man sich über den eigentlich wirksamen, d. h. wurmtödtenden Bestandtheil derselben. An Untersuchungen zur Auffindung und Darstellung desselben hat es zwar nicht gefehlt. Sie ermangeln aber alle einer überzeugenden Beweisführung und stimmen in ihren Resultaten zu wenig überein. Im Jahre 1840 gab Wittstein[2]) an, den wirksamen Bestandtheil in Form eines grünlichen Harzes gefunden zu haben. B. Viale und V. Laxini[3]) definirten denselben im Jahre 1854 als ein Ammoniakagenat, d. h. eine Verbindung von Acidum agenicum mit Ammoniak. Im gleichen Jahr erhielt Martius[4]) bei Behandlung der Kosoblüten mit Alkohol ein grünes und ein rothes Harz. Letzteres wurde von ihm als eigentlich wirksamer Bestandtheil angesehen und von Küchenmeister[5]) in Wien mit gutem Erfolge angewandt. Das St.

1) „Ueber Flores Koso" Leipzig 1893. Archiv f. Pharmacie. Bd. CCXXXII. S. 50.

2) Repertorium f. die Pharmacie 1840. Bd. LXXI. S. 25.

3) „Ueber Koussoblüthen und über das Ammoniak in den Pflanzen" von B. Viale und V. Laxini, Corrispondenza scientific. in Roma 1852. S. 39—40.

4) „Pharmaceut. Präparate des Kousso" von Prof. Martius zu Erlangen. Med. Neuigkeiten 1854.

5) „Ueber Bandwurmmittel" von Dr. Küchenmeister, Wiener med. Wochenschr. XLI. 1854.

Martin'sche Koseïn[1]) konnten er sowohl, wie Bedall[2]) trotz Anwendung des gleichen Darstellungsverfahrens nicht finden. Pavesis[3]) erhielt 1859 bei chemischer Untersuchung der Flores Koso einen harzartig-flockigen Niederschlag, welchen er Koussin nannte, aber chemisch und pharmakologisch nicht weiter definirte. Nach seiner Methode wurde dann endlich im Jahre 1862 von Bedall[4]) ein Koussin dargestellt, welches auch heute noch neben dem Merck'schen Kosin ziemlich allgemein als das wirksame Princip der Flores Koso angesehen wird. Für die Richtigkeit dieser Ansicht fehlen aber, besonders hinsichtlich des Merck'schen Kosins, noch Beweise, vor allem der pharmakologisch-klinische; wie Leichsenring in der oben citirten Arbeit des weiteren ausgeführt hat, sprechen sogar viele Gründe direct gegen obige Annahme. Zunächst sind alle bisher genauer untersuchten wirksamen Bestandtheile von Bandwurmmitteln auch für andere Thiere, besonders für Frösche, giftig, was beim Kosin nach den bisherigen Erfahrungen nicht der Fall ist. Ferner wies Leichsenring nach, dass das Kosin jedenfalls keinen präformirten Bestandtheil der Flores Koso darstelle, sondern erst durch eine sehr eingreifende Behandlung derselben künstlich zu erhalten sei.

Dafür gelang es ihm, durch ein hier nicht näher zu beschreibendes Verfahren aus den Flores Koso einen Stoff, das von ihm sogenannte Kosotoxin zu isoliren, welcher sich bei Froschversuchen als im hohen Grade giftig erwies. Das Kosotoxin ist nach Leichsenring ein amorpher, gelblichweisser, bei 80° C schmelzender Körper, dessen constante Zusammensetzung vorläufig in der Formel $C_{26} H_{34} O_{10}$ Ausdruck gefunden hat. Es ist löslich in Alkohol, Aether und Chloroform und, was für seine physiologische Wirkung besonders wichtig ist, in wässrigen Lösungen der Alkalicarbonate. Dieser neue Bestandtheil der Flores Koso, bezüglich dessen näheren chemischen Verhaltens ich auf die Arbeit von Leichsenring verweise, bedurfte nun noch der eingehenden pharmakologischen Untersuchung. Auf Anregung meines hochverehrten Lehrers, des Herrn Professor Dr. Boehm habe ich es unternommen, den ersten Beitrag dazu zu liefern, und gehe nun dazu über, von den erhaltenen Resultaten zu berichten.

---

1) Bulletin de Thérapie. XXIV. p. 285.

2) „Neue chemische Untersuchungen der Brayera anthelmintica" von Bedall, Wittstein's Vierteljahrschr. f. prakt. Pharmacie 1859. Bd. VIII. S. 48.

3) Archiv der Pharmacie 1859. Bd. I. S. 373.

4) Wittstein's Vierteljahrsschrift für praktische Pharmacie 1862. Bd. XI. S. 207.

Allgemeines Wirkungsbild bei Fröschen.

Die zu den Froschversuchen verwendeten Lösungen wurden hergestellt, indem einige Milligramme des grob gepulverten Kosotoxins in 1—2 Tropfen concentrirter Sodalösung durch Verreiben zur Lösung gebracht und mit 1 ccm destillirten Wassers verdünnt wurden. Sie wurden für jeden einzelnen Fall frisch bereitet, obwohl sich bei einem besonders darauf gerichteten Versuche ergab, dass die Lösung auch nach 2—3tägigem Stehen nichts von ihrer Wirksamkeit einbüsste.

Die Injection erfolgte in der üblichen Weise in den Brustlymphsack und machte daselbst keine specifischen örtlichen Veränderungen. Vergleichende Experimente, welche mit gleichschweren Exemplaren von Rana esculenta und temporaria angestellt wurden, ergaben hinsichtlich der tödtlichen Dosis und der Wirkungsart keine bemerkenswerthen Unterschiede. Die niedrigste Dosis, welche bei Fröschen noch deutliche Vergiftungssymptome hervorruft, liegt zwischen 0,5 und 1 mg. Die dosis letalis beginnt mit der Gabe von 1 mg.

In den ersten 5—10 Minuten nach der Injection verhielten sich die Thiere auch bei grösseren Dosen vollkommen normal. Das erste Zeichen der allmählich einsetzenden Vergiftung ist eine geringe Beschleunigung und Unregelmässigkeit der Athemzüge. An Stelle der zuerst gleichtiefen und in regelmässigen Intervallen erfolgenden In- und Exspirationen beobachtet man vereinzelte sehr ausgiebige Athembewegungen, welche mit mehreren schnellen und flachen abwechseln. Die Bewegungsfähigkeit äussert sich durch Fluchtversuche und durch Reflexe auf irgend welche Reizung der Körperoberfläche als noch vollkommen normal. Erst 15—30 Minuten nach der Injection zeigt sich deutlich eine geringere Lebhaftigkeit der Bewegungen. Man bekommt dabei den Eindruck einer geringen allgemeinen Ermüdung aller Muskeln, während Empfindung und Reflexe noch gut erhalten sind.

Nach stärkeren Dosen wird die Beeinträchtigung der Muskelfunction immer deutlicher und das ganze weitere Vergiftungsbild wird fast ausschliesslich von der sehr allmählich zunehmenden Muskellähmung beherrscht. Reizerscheinungen sind in diesem Stadium der beginnenden Lähmung, sowie auch später, überhaupt nicht beobachtet worden. Legt man das Thier vorsichtig auf den Rücken, so richtet es sich im Beginn der Wirkung erst nach einiger Zeit aus dieser Lage mühsam auf. Etwas später wird die Rückenlage lange ruhig ertragen. Fasst man den Frosch am Oberkörper und hebt ihn in die Höhe, so sinken nach kurzer Zeit die gebeugt gehaltenen

Hinterbeine nach unten und werden nach Reizung ruckweise schlenkernd wieder angezogen, sinken aber gewöhnlich sofort wieder schlaff nach unten. Die Vorderbeine erweisen sich zu derselben Zeit als noch ziemlich kräftig; wenigstens vermag das Thier noch gut aufrecht zu sitzen und wehrt sich energisch mit den vorderen Extremitäten gegen den umklammernden Finger. Merkwürdiger Weise hat sich gezeigt, dass in der Mehrzahl der Fälle die eine hintere Extremität deutlich früher gelähmt wurde, als die andere. Im weiteren Verlauf bestehen die noch immer ziemlich prompt erfolgenden Reflexbewegungen hauptsächlich in Extension der hinteren Extremitäten; dieselbe erfolgt im Gegensatz zu den mühsamen Flexionsbewegungen noch ruckweise und mit ziemlicher Kraft und vermag das Thier eine kleine Strecke vorwärts zu schleudern. Wenige Minuten später hört auch die Möglichkeit der Extension auf. Intensiven Reizen kann das Thier nur noch durch mühsames Fortkriechen entfliehen, wobei die Hinterbeine unthätig nachschleppen und die Vorderbeine im Verein mit der Wirbelsäule die ganze Arbeit der Vorwärtsbewegung leisten müssen. Sehr bald erliegen auch die Vorderbeine der allgemeinen Lähmung. Das Thier sinkt infolgedessen aus der aufrecht sitzenden Stellung in die Bauchlage. Reizung der Haut mit Essigsäure veranlasst nur noch vereinzelte schwache Reflexe in Form von Augen- oder Zehenbewegungen.

Die Athmung ist unterdessen allmählich langsamer geworden und erfolgt bald nur noch periodisch in gruppenweise auftretenden immer flacheren Bewegungen. Einzelne Exspirationen sind stossweise und sehr kräftig; bisweilen beobachtet man, dass das Thier das Maul einige Male sehr weit öffnet. Mit dem Fortgang der allgemeinen Lähmung sinkt die Respirationsfrequenz bis zur Hälfte oder dem Drittel der normalen. Endlich setzt die Athmung minutenlang ganz aus und steht schliesslich ganz still. Bei genauer Beobachtung des nunmehr total gelähmten Thieres kann man aber constatiren, dass das Herz noch regelmässig pulsirt und erst 20—30 Minuten nach der completen Lähmung zu schlagen aufhört.

Das Symptomenbild bei nicht letalen Dosen bestand nur in beginnender Lähmung und geringer Herabsetzung der Athemfrequenz; nach 12—18 Stunden waren die Thiere wieder vollkommen erholt.

Die zeitliche Aufeinanderfolge der einzelnen Vergiftungsstadien war nur in geringem Maasse und in wenig eclatanter Weise von der Höhe der gewählten Dosis abhängig. Im Mittel betrug die Zeit zwischen Injection und beginnender Lähmung 25 Minuten, und die Gesammtvergiftungsdauer ca. 1 Stunde.

Versuchsbeispiel.

Versuch vom 21. November 1893. Rana temporaria von 43,5 g Körpergewicht; 2 mg Kosotoxin in 1 ccm destillirten Wassers mit 2 Tropfen Sodalösung gelöst, in den Brustlymphsack injicirt.

Nach 10 Min. Athmung 100, regelmässig.

Nach 15 Min. Athmung 106, unregelmässig, Haltung und Bewegungen normal.

Nach 25 Min. Athmung 100, sehr unregelmässig; Uebriges Verhalt normal.

Nach 35 Min. Athmung 108, unregelmässig; die Bewegungen werden deutlich schwerfälliger, das Thier wehrt sich aber sehr kräftig gegen Anfassen und bleibt nur kurze Zeit auf dem Rücken liegen.

Nach 40 Min. Während das Thier bisher ruhig da sass, wird es jetzt unruhig und klettert am Glase in die Höhe. Dabei rutschen ihm die Hinterbeine nach hinten aus und bleiben längere Zeit in dieser ungewöhnlichen Stellung.

Nach 45 Min. Athmung 70, stossweise. Beim Hochheben des Thieres zeigt sich deutliche Lähmung der Hinterbeine. Das Thier springt ungeschickt, behält Rückenlage längere Zeit bei und richtet sich endlich mühsam wieder auf.

Nach 50 Min. Bei Reizung mit Essigsäure an den Hinterbeinen bewegt das Thier nur die Vorderbeine und die Kehlmuskeln. Athmung 58, flach, das Thier öffnet das Maul 4mal sehr weit.

Nach 58 Min. Athmung steht, Herz schlägt weiter.

Nach 61 Min. Herzschlag zeitweise aussetzend, einzelne schwache Bewegungen der Musculatur.

Nach 85 Min. Vereinzelte, schwache Herzschläge. Tod.

Wirkung des Kosotoxins auf den motorischen Nerv-Muskelapparat des Frosches.

Die allgemeine Lähmung, welche bei allen Froschversuchen in gleicher Weise als Hauptsymptom beobachtet wurde, erforderte zunächst eine genauere Analyse. Dabei wurde begonnen mit der Prüfung der Erregbarkeit der Muskeln des völlig gelähmten Thieres gegenüber elektrischen Reizen. Als Reizmittel dienten die durch eine verstellbare Handelectrode auf den Nerv oder direct auf die Muskelsubstanz übertragenen electrischen Schläge eines gewöhnlichen Schlitteninductionsapparates. Dabei ergab sich mit grosser Regelmässigkeit, dass zunächst eine indirecte Reizung vom N. ischiadicus aus vollkommen unwirksam blieb, während bei directer Anwendung des elektrischen Reizes auf den Muskel selbst eine, wenn auch herabgesetzte Erregbarkeit nachzuweisen war. Hierdurch war bewiesen, dass die Hauptursache der am lebenden Thier beobachteten Lähmung in einer Schädigung der motorischen Nervenleitung zu suchen ist,

dass aber andererseits auch die Muskelfaser an der schädigenden Giftwirkung theilnimmt.

Um weiterhin den Ort der Nervenwirkung genauer kennen zu lernen, wurden mehrere Experimente angestellt, bei welchen in der bekannten Weise durch Ligatur der einen Arteria iliaca oder durch Massenunterbindung eine ganze hintere Extremität eines vergifteten Frosches von der Blutcirculation, also auch von der Giftwirkung ausgeschlossen wurde. Derartig behandelte Thiere zeigten nach der völligen Lähmung einen sehr erheblichen Unterschied in der Reizbarkeit beider Hinterbeine. Während das normal durchblutete schon völlig oder sehr erheblich gelähmt war, zeigte sich das von der Circulation ausgeschlossene fast ganz oder völlig normal. Hiernach localisirt sich die nervöse Lähmung ebenso, wie beim Curarin, auf die nervösen Endapparate der motorischen Leitungen innerhalb des Muskels. Dafür, dass die Lähmung zunächst nur auf dem Absterben der motorischen Nerven beruht, spricht auch das vollkommene Fehlen von Reizerscheinungen seitens des Muskels beim Beginn der Lähmung. Gleichzeitig konnte bei diesen Versuchen beobachtet werden, dass die Reflexe in dem nicht durchbluteten Bein fast bis zum Eintritt des Todes von beliebigen Stellen der übrigen gelähmten Körpertheile ausgelöst werden konnten und jedesmal sehr prompt und kräftig auftraten. Daraus darf man schliessen, dass die sensiblen Bahnen und die Reflexcentra von der Vergiftung ausgeschlossen sind.

Die zunächst noch, wenn auch sehr abgeschwächt erhaltene Erregbarkeit der Muskeln durch directe Reize nimmt sehr schnell und gleichmässig nach dem Tode ab. Auch bei sorgfältiger Aufbewahrung der zur Untersuchung benutzten Extremität ist sie nach ca. 2 Stunden völlig erloschen. Die Abnahme der Erregbarkeit erfolgt ungefähr in der Weise, dass immer nach 10 Minuten der Abstand der Inductionsrollen um 1 cm verkürzt werden muss, wenn man die eben noch wirksame Reizschwelle finden will.

Die bereits vor der allgemeinen Lähmung mehrfach beobachtete Thatsache, dass die eine hintere Extremität stärker gelähmt wurde, als die andere, bestätigte sich deutlich bei der elektrischen Untersuchung nach der völligen Lähmung. In allen jenen Fällen wurde das früher gelähmte Bein auch weniger reizbar gefunden. Der Unterschied in der Erregbarkeit beider Extremitäten war so erheblich, dass derselbe Rollenabstand, welcher bei der einen Extremität genügte, um lebhafte Zuckungen in fast allen Muskeln hervorzurufen, bei der anderen Extremität nur noch schwache fibrilläre Zuckungen

einzelner Faserstränge auszulösen vermochte. Eine Erklärung für das Zustandekommen dieses merkwürdigen Verhaltens kann vorläufig nicht gegeben werden.

Ebenso auffallendes ergab sich bei genauer Vergleichung der elektrischen Erregbarkeit verschiedener Muskelgruppen eines und desselben gelähmten Beines. Den ersten Anstoss dazu gab die am theilweise gelähmten Frosch gemachte Beobachtung, dass die Extensionsbewegungen der hinteren Extremität länger und besser erhalten blieben, als die Flexions- und Adduktionsbewegungen. Bei den ersten hierher gehörigen Untersuchungen konnte zunächst ganz im Allgemeinen mit Sicherheit festgestellt werden, dass bei demselben Rollenabstand am Inductionsapparat die Strecker des Oberschenkels noch mit kräftigen Contractionen reagirten, während gleichzeitig die Beuger denselben Reiz nur mit schwachen fibrillären Zuckungen beantworteten. Durch schonende Blosslegung und sorgfältigere Prüfung der einzelnen Muskeln wurde dann weiterhin die interessante Thatsache festgestellt, dass bestimmte Muskeln, nämlich die Musculi adductor longus, sartorius und biceps sich stets als vollkommen unerregbar erwiesen, auch wenn die Reizung sofort nach der allgemeinen Lähmung mit den stärksten Strömen vorgenommen wurde. Am leichtesten erregbar blieben die Extensoren (die Mm. rect. intern. major und minor und M. semimembranosus), erheblich schwächer reagirte der triceps und vor allem der M. adductor magnus. Die Muskeln des Unterschenkels liessen keine bestimmte Gesetzmässigkeit in der oft stark ausgesprochenen Verschiedenheit ihrer Lähmung erkennen; im Allgemeinen zeigten sie sich stärker gelähmt, als die Oberschenkelmuskeln, und am besten reagirte unter ihnen meist noch der M. gastrocnemius.

Fassen wir alles über die Muskellähmung beim Frosche bisher Gesagte noch einmal zusammen:

1. das frühere Befallensein der hinteren Extremitäten,
2. die Assymmetrie in dem Lähmungsgrade derselben,
3. das verschiedene Verhalten der einzelnen Muskelgruppen, so ergiebt sich, dass man mit Recht von einer typischen Kosotoxinlähmung beim Frosch reden kann. Worin die Ursache für dieselben gelegen sind, bleibt uns vorläufig noch vollkommen dunkel.

Specielleres über das Wesen der Muskelwirkung.

Die durch Kosotoxin bedingte allgemeine Lähmung beruht zwar, wie bereits erwähnt, zunächst in der Hauptsache auf einer Lähmung

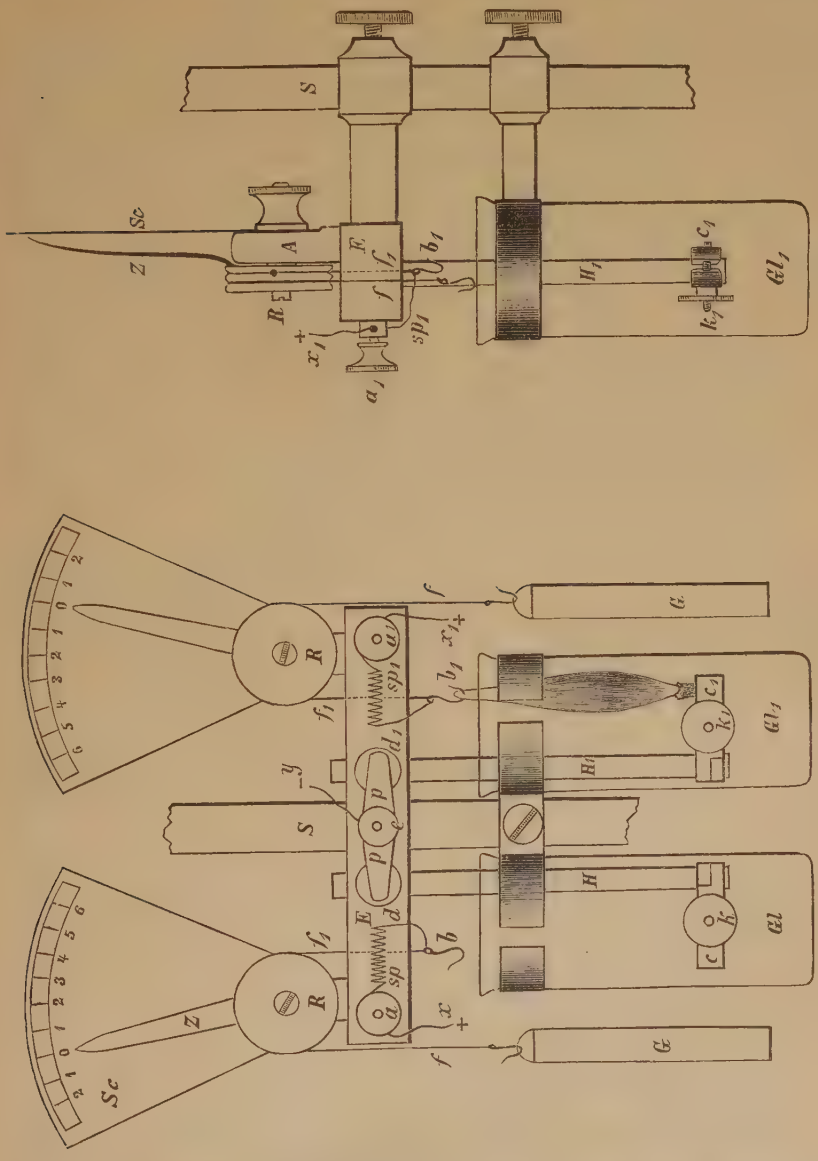
der nervösen Endapparate innerhalb des Muskels. Ebenso sicher muss aber auch eine deutliche, wenn auch später eintretende Vergiftung der Muskelfaser selbst zugestanden werden, denn die directe Reizbarkeit des Muskels erlosch nach dem Tode des vergifteten Thieres bedeutend schneller, als bei normalen Thieren. Genauere Untersuchungen über die einzelnen Factoren der Muskelwirkung erschienen deshalb als nothwendige Ergänzung des bisher Beobachteten.

Als die einfachere der dazu benutzten Methoden ist zuerst diejenige zu nennen, bei welcher gleichzeitig zwei normale Froschmuskeln — der eine in physiologische Kochsalzlösung, der andere in physiologische Kochsalzlösung + dem zu untersuchenden Gifte — eingetaucht und in regelmässigen Zeitabständen auf ihre Erregbarkeit geprüft werden. Diese an sich sehr werthvolle Methode wurde bisher in ziemlich primitiver Weise gehandhabt. Man füllte sich die zwei eben genannten Lösungen in zwei beliebige Schälchen, präparirte zwei gleichnamige Muskeln desselben Frosches, legte dieselben in die Lösungen und verglich von Zeit zu Zeit ihre Erregbarkeit und Leistungsfähigkeit durch Reizung mit einer Handelektrode. Dabei waren die Muskeln durch häufiges Anfassen allerlei Schädigungen ausgesetzt und die erhaltenen Resultate konnten nur ganz allgemeine Aufschlüsse qualitativer Art ertheilen. Ein Bild von dem quantitativen Verhalten der Veränderungen und ein Vergleich beider Muskeln liess sich nur annähernd durch Schätzung gewinnen. Etwas höheren Anforderungen wurde genügt durch Construirung des im folgenden beschriebenen Apparates, welcher durch relativ einfache Mittel schon eine erhebliche Verfeinerung der obigen Methode gestattet. Er beruht auf dem gleichen Princip wie das Myographion und ermöglicht eine so bequeme und deutliche Vergleichung beider Muskeln, dass er sich auch zu Demonstrationszwecken sehr gut eignen würde.

Beschreibung des Apparates.

Zur Veranschaulichung des Apparates diene die dem Texte beigefügte Abbildung, welche genau zwei Dritteln der natürlichen Grösse entspricht und die Grössenverhältnisse seiner einzelnen Theile getreu wiedergiebt. Im Wesentlichen besteht er aus zwei Theilen, die sich durch Verschiebung an dem senkrechten Stativstab S verschieden zu einander einstellen lassen. Der untere Theil trägt zwei von zwei elastisch federnden, ringförmigen Metallbändern gehaltene Gläschen von möglichst gleichem Voluminhalt (circa 25 ccm). In jedes Gläschen taucht von oben ein grader Metallstab H und H_1 hinein, welcher unter die Klemme c, resp. c_1 trägt. Oben steckt dieser Stab in

der isolirenden Ebonitplatte E und wird in einer Bohrung derselben festgehalten durch die Schraube d, resp. d_1. Hierdurch kommt er in



directe metallische Verbindung mit Schraube d, und durch die metallische Brücke p weiterhin mit Schraube e, welche durch den Draht

y verbunden ist mit dem einen Pol eines Inductionsapparates. Auf der oberen Fläche der Ebonitplatte E ist beiderseits an einem Träger A die Rolle R befestigt. Wie aus der Seitenansicht ersichtlich ist, besitzt dieselbe eine doppelte Rinne; in der vorderen Rinne ist der Faden f befestigt, läuft nach aussen und trägt das zur Belastung des Muskels dienende, circa 9 g schwere Gewicht G, in der hinteren Rinne liegt der Faden f_1 und läuft nach innen zu. Beide Fäden sind an diametral gegenüberliegenden Stellen der Rolle in ihrer Rinne befestigt, laufen jeder in einer besonderen Rinne und stehen unter einander in keinerlei Verbindung. Der Faden f_1 geht ohne Reibung durch eine Bohrung der Ebonitplatte und trägt unten den Haken b, resp. b_1 zur Befestigung der Muskelsehne, wie auf der einen Seite durch Einzeichnung eines Muskels verdeutlicht ist. Dieser Haken b ist durch eine dünne, angelöthete Drahtspirale sp, welche seinen Bewegungen den geringsten Widerstand darbietet, mit Schraube a, resp. a_1 und diese wieder durch Draht x, resp. x_1 mit dem einen Pol eines Inductoriums in Verbindung gesetzt. Der eine Pol des Inductionsapparates ist demnach in Verbindung mit den beiden Drähten x und x_1, der andere mit dem Draht y.

Denken wir uns nun beiderseits einen Froschmuskel an Klemme c (c_1) und Haken b (b_1) befestigt, so ist damit folgende Strombahn beschlossen: Von dem einen Pol des Inductionsapparates tritt der Strom durch die Drähte x und x_1 in die Schrauben a und a_1, die Spiralen sp und sp_1 und die Haken b und b_1; dann passirt er die Muskeln, tritt in die Klemme c und c_1, von da in die Halter H und H_1, in die Schrauben d und d_1, in die Brücke p, hierauf zur Schraube e und findet durch Draht y Verbindung mit dem anderen Pol. In die Strombahn wurde ein Uhrwerk eingeschaltet, wie es auf dem von Boehm[1]) beschriebenen Myographiontisch benutzt wird, um in bestimmten Zeitabständen mit Schliessungs- oder Oeffnungsschlägen den Muskel reizen zu können. Die durch Muskelzuckungen veranlassten Drehungen der Rollen R werden durch die Zeiger Z auf den Scalen Sc in 5facher Vergrösserung angezeigt. Der Raum zwischen zwei Theilstrichen der Scala entspricht einer Rollendrehung von 1 mm.

Besonders hervorzuheben ist noch, dass die Halter H und H_1 durch eng anliegende Umkleidung mit einem Kautschukschlauch von der Flüssigkeit in den Gläschen isolirt werden. Ebenso mussten die Klemmen c und c_1 und die Schrauben k und k_1 durch dicken Vase-

1) Beschreibung eines Myographiontisches für pharmak. Untersuchungen, mitgetheilt von R. Boehm, Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXXV. 1. Heft. II.

lineüberzug isolirt werden, um elektrolytische Vorgänge zwischen Metall und Flüssigkeit zu verhüten und die Leitung möglichst auf den Muskel zu beschränken.

Nach den ersten Versuchen ergab sich weiter sehr bald, dass zur Reizung der völlig unter den Flüssigkeitsspiegel eingetauchten Muskeln viel stärkere Ströme gehörten, als wenn sie nur halb eintauchten oder ganz frei hingen. Es wurden deshalb die Muskeln nur in der Zwischenzeit zwischen den Reizungen völlig untergetaucht und der Kosotoxinwirkung ausgesetzt, vor der Reizung aber halb oder ganz aus der Flüssigkeit herausgehoben, was sich durch Verschiebung der Gläschen am Stativ leicht bewerkstelligen und durch Messung der Verschiebung mit dem Centimetermaass für jeden Fall genau reguliren liess.

Zur Füllung der 25 ccm Flüssigkeit fassenden Glascylinder dienten zwei Lösungen:

Der eine erhielt 20 ccm physiologische NaCl-Lösung + 2 bis 3 Tropfen 15 proc. Natriumcarbonatsäure.

Der andere erhielt 20 ccm physiologische NaCl-Lösung + 2 bis 3 Tropfen 15 proc. Natriumcarbonats. + 1—5 mg Kosotoxin.

Hierauf wurden die zu verwendenden Muskeln (gastrocnemius oder semimembranosus) von dem frisch getödteten Frosch freipräparirt und zwar so, dass an ihren beiden Enden genug Nachbargewebe zur Befestigung am Apparat stehen blieb. Bei einiger Sorgfalt konnten die Muskeln während dieser Vorbereitungen und später während des eigentlichen Experimentes vor jeder Berührung und damit verbundenen Verletzung bewahrt werden. Waren sie am Gestell des Apparates befestigt, so wurden sie durch Verschiebung der Gläschen gleichzeitig und gleichtief in die Flüssigkeit eingetaucht und der Wirkung der beiden Lösungen ausgesetzt. Bei den hierauf vorgenommenen ersten elektrischen Reizungen verhielten sich beide Muskeln nie ganz gleich hinsichtlich der Reizbarkeit und Hubhöhe. Aber selbst, wenn der normale Muskeln anfänglich schwächer reagirte, als der in der Kosotoxinlösung befindliche, liess sich doch jedesmal nach 45—60 Minuten Wirkungszeit eine deutliche Störung in der Function des letzteren erkennen. Nur einmal zeigte sich dies in einer baldigen, bedeutenden Abnahme der Reizbarkeit. In den übrigen Versuchen blieb dieselbe ziemlich lange eine gute und stimmte mit der Erregbarkeit des normalen Muskels auffallend lang überein. Die ersten Störungen zeigten sich dann in anderer Weise, nämlich in einer erheblichen Verminderung der Hubhöhe — dieselbe blieb im

Vergleich zu der des normalen Controlmuskels um einen deutlichen Bruchtheil zurück — und in schnellerer Ermüdung bei einer bestimmten auf beide Muskeln gleichzeitig applicirten Anzahl einzelner Inductionsschläge oder kurzdauernder Inductionsströme. In dem zeitlichen Ablauf einer einzelnen Zuckung konnte kein Unterschied zwischen beiden Muskeln beobachtet werden. Wurde die vergleichende Beobachtung beider Muskeln auf circa 2—3 Stunden ausgedehnt, so ergab sich schliesslich eine völlige Lähmung des vergifteten Muskels zu einer Zeit, wo der Controlmuskel auf elektrische Reize noch kräftig reagirte.

Aus diesen Experimenten ergiebt sich also folgendes:

1. Das Kosotoxin beeinflusst auch die Muskelfaser als solche.
2. Auch bei directer Application ist eine längere Wirkungsdauer erforderlich.
3. Die ersten toxischen Erscheinungen beziehen sich weniger auf die Reizbarkeit, als auf die Leistungsfähigkeit des Muskels.
4. Die Form der einzelnen Zuckung zeigt keine erheblichen Veränderungen.
5. Gesammtresultat der Muskelwirkung ist eine vollständige Lähmung.

Da beim Arbeiten mit dem angegebenen Apparat auf beide Muskeln durch genau gleiche Gewichte ein constanter Zug ausgeübt wurde, konnte man gleichzeitig Aufschlüsse erhalten über das Verhalten der Muskelelasticität. Dieselbe wird durch Kosotoxin auch bei stundenlanger Einwirkung nicht erheblich verändert. Die mehrfach beobachtete Dehnung des Kosotoxinmuskels, welche für eine unvollkommene Elasticität desselben sprechen würde, war so geringfügig, dass bei der geringen Zahl der angestellten Experimente wohl kaum besonders Werth darauf zu legen ist.

Bei der zweiten Methode der Muskeluntersuchung wurde ein Frosch durch Injection einer letalen Dosis vergiftet, und der für das Experiment bestimmte Muskel (meist M. gastrocnemius, seltener M. semimembranosus) bis zur beginnenden oder bereits intensiveren Lähmung der Giftwirkung intra corpus ausgesetzt. Dann wurde von ihm nach Decapitirung des Frosches in der bekannten Weise ein Nervmuskelpräparat hergestellt und auf dem von Boehm[1]) eingehend beschriebenen Myographiontisch mit Schliessungsinductionsschlägen

1) Beschreibung eines Myographiontisches für pharm. Untersuchungen, mitgetheilt von R. Boehm, Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXXV. S. 1. Heft. II.

oder kurzen Inductionsströmen in gleichmässigen Zeitintervallen gereizt. Aufzeichnung und Registrirung der dabei resultirenden Muskelbewegungen geschahen durch ein Baltzar'sches Kymographion.

1. Form der Muskelcurve.

Da nach den bereits oben geschilderten Erfahrungen keine sehr prägnanten Veränderungen der Zuckungscurve zu erwarten waren, wurde von vornherein besonders Werth gelegt auf Controlirung derselben durch Vergleich mit der Zuckungscurve eines normalen gleichnamigen Muskels. Dabei zeigte sich zunächst, dass zu einer Zeit, wo der mit 1,5—2 mg Kosotoxin vergiftete Frosch schon die ersten deutlichen Lähmungserscheinungen aufweist, seine Muskeln bei Reizung am Myographion noch fast normale Erregbarkeit und eine Zuckungscurve darbieten, die genau mit der normalen übereinstimmt. Bei der beginnenden Lähmung ist also eine Beeinflussung der Muskelsubstanz selbst vorläufig noch ausgeschlossen. Obwohl der vergiftete und normale Muskel von zwei verschiedenen Thieren stammten, zeigten ihre Curven doch solche Uebereinstimmung, dass es als überflüssig erschien, die für derartige Zwecke genauesten Controlversuche am ganzen Frosch mit intacter Circulation anzustellen.

Zeichnet man die Zuckungscurve nach einer längeren Einwirkung des Giftes auf, so zeigt sie ebenfalls nichts aussergewöhnliches. Sie ähnelt durchaus der eines normalen ermüdeten Muskels, indem:

1. das Latenzstadium verlängert ist,
2. das Ansteigen allmählicher erfolgt,
3. eine geringere Hubhöhe erreicht wird.

2. Ermüdung.

Bei den ersten Versuchen, welche zur Prüfung der Leistungsfähigkeit des vergifteten Muskels angestellt wurden, war bereits im Stadium der beginnenden Lähmung die Vergiftung unterbrochen und der Muskel frei präparirt worden. Am Myographion stellte sich dann heraus, dass in diesem Stadium die Leistungsfähigkeit noch gut erhalten war; die Ermüdungsreihe war eine lang ausgedehnte und in nichts von der Norm verschieden. Bei den späteren Experimenten wurde deshalb mit dem Freipräpariren des Muskels so lange gewartet, bis die Lähmung des Frosches schon einen ziemlich hohen Grad erreicht hatte (im Durchschnitt 35—40 Min.). In diesem Lähmungsstadium zeigte sich zunächst die indirecte Erregbarkeit durch Einzelschläge noch genau ebenso gut erhalten, wie die directe. Beide

waren im Vergleich zum normalen Muskel schon deutlich herabgesetzt, aber unter einander stimmten sie überein. Es war deshalb auch einerlei, ob die Ermüdungscurven mit directen oder indirecten Reizen hergestellt wurden. Von grosser Bedeutung war ferner die Beobachtung, dass bei dem ausgeschnittenen, am Myographion befestigten Muskel directe und indirecte Erregbarkeit fast gleich lang erhalten blieben, was doch geradezu gegen die früher am Muskel intra corpus gesammelten Erfahrungen zu sprechen scheint. Es ergiebt sich daraus, dass es für das Absterben des motorischen Nervenendapparates von Bedeutung ist, dass der Muskel mit der Circulation in normalem Zusammenhang bleibt, während der Vergiftungsverlauf der Muskelsubstanz selbst am ausgeschnittenen Muskel sich nicht wesentlich von den am unversehrten Thier gemachten Beobachtungen unterscheidet. Beides bestätigt wiederum die früher aufgestellte Behauptung, dass die Affection der motorischen Nervenenden als eine frühere, intra vitam sich abspielende Erscheinung aufzufassen ist, während die Veränderungen der eigentlichen Muskelsubstanz postmortale Schädigungen darstellen, deshalb auch weniger an einen normalen Zusammenhang des Muskels mit seinen Nachbartheilen gebunden sind.

Hatte man den für den Versuch bestimmten Muskel bis zur deutlichen Lähmung, wie oben beschrieben, der Giftwirkung ausgesetzt, so konnte man von ihm in der Regel sehr schöne Ermüdungscurven erhalten. Er wurde in regelmässigen Zeitintervallen (2 Secunden) durch directen oder indirecten Maximalreiz in Erregung versetzt und zeigte dann einen sehr rasch einsetzenden, fast durchweg geradlinigen und nur zuletzt unregelmässigen Abfall der Hubhöhe. Diese Verminderung der Leistungsfähigkeit ist das erste, deutlich nachweisbare Zeichen der beginnenden Muskelstörungen. Hubhöhe und Erregbarkeit sind zunächst viel weniger beeinflusst. 300—500 einzelne Inductionsschläge im Durchschnitt genügten, um den Muskel völlig zu ermüden. Dieser Zustand war aber nur vorübergehend; nach 5—10 Minuten Pause gelang es stets eine neue, allerdings erheblich niedrigere und kürzere Ermüdungsreihe zu erzielen. War im Verlaufe des Versuches die Erregbarkeit durch Nerven- oder Muskeleinzelschlag geschwunden, so musste zu kurzdauernden Inductionsströmen übergegangen werden. Diese vermochten für kurze Zeit den Muskel noch einmal in Thätigkeit zu versetzen, und es resultirte eine kurze Ermüdungscurve mit zunächst geradlinigem, am Ende unregelmässigem Abfall. In der Mehrzahl der Fälle wirkten directe tetanische Reize stärker, als indirecte; zuletzt waren sie gewöhnlich

noch das einzige Reizmittel, auf welches der ermüdete Muskel mit einigen Zuckungen reagirte.

Durch eine besondere Versuchsreihe wurde festgestellt, in welcher Weise die Leistungsfähigkeit abnimmt, wenn der Muskel möglichst sich selbst überlassen und nur durch eine beschränkte Zahl von Reizen in Erregung versetzt wird. Eine vorzeitige Ermüdung durch Ueberanstrengung wurde dadurch vermieden, und um einen genauen Maassstab zum Vergleich mit der Norm zu gewinnen, wurde ein normaler Muskel durch eine genau gleiche Zahl gleichartiger Reize (Muskeleinzelschlag) in gleichen Zeitabständen zu Contractionen veranlasst. Die dabei sich ergebende Abnahme der Leistungsfähigkeit wird durch folgende zwei Beispiele veranschaulicht.

	Beim Beginn,	nach 30 Min.	60 Min.	90 Min.	120 Min.
I. Hubhöhe des vergifteten Muskels	9 mm	6,5 mm	5,5 mm	5 mm	0 mm
= = normalen =	11 mm	9,5 mm	9 mm	8 mm	5,5 mm

	Beim Beginn,	nach 60 Min.	nach 90 Min,
II. Hubhöhe des vergifteten Muskels	9 mm	5 mm	2 mm
= = normalen =	9 mm	8,5 mm	7 mm

Ermüdungsversuche mit dem Musculus semimembranosis ergaben bedeutend grössere Hubhöhen und hätten infolgedessen feinere Einzelheiten der Ermüdungsreihe zum Ausdruck bringen können, wenn solche vorhanden gewesen wären. Nur einmal wurde ein Ansteigen im Beginn der Curve und eine schwache Contractur des Muskels beobachtet, wofür aber in allen übrigen Experimenten die Analogien fehlen.

Wirkung auf das Froschherz.

Die Untersuchungen fanden zunächst in der üblichen Weise am gefensterten Frosch statt, wobei das Herz in situ beobachtet werden kann. Zur Erzielung einer deutlichen Herzwirkung bedurfte es dabei ungefähr der letalen Dosis von 0,5—1 mg. Von 0,5 mg aufwärts konnte auch schon bei grossen Fröschen mit kleinen Dosen dieselbe maximale Wirkungsintensität hervorgerufen werden, welche grosse Dosen entfalteten. Nur in einem einzigen Falle gelang es, mit der nicht letalen Dosis von $^1/_4$ mg eine dauernde Verminderung der Pulsfrequenz um circa 20 Schläge in der Minute herbeizuführen, die aber nicht einmal mit absoluter Bestimmtheit als Kosotoxinwirkung zu erklären ist, denn es fehlte jede Andeutung der übrigen Vergiftungssymptome.

In der Regel zeigten sich die ersten Störungen 5—10 Minuten nach erfolgter Injection und bestanden in einer Abnahme der Pulsfrequenz um 2—3 Schläge. In den Fällen mit länger hingezogener

Vergiftungsdauer machte sich dann weiter eine immer deutlicher werdende Herzschwäche geltend. Die vorher kräftige Systole wurde langsamer und unvollkommen und ging schliesslich 15 bis 20 Minuten nach der Injection mehr oder minder allmählich in lebhafte Peristaltik über. Bei anderen sehr acut verlaufenden Vergiftungen gestaltete sich der Verlauf insofern etwas anders, als das Vorstadium der schwächeren Herzcontractionen wegblieb oder kaum deutlich zum Vorschein kam. Es erfolgte vielmehr ganz unvermittelt ein plötzlicher diastolischer Stillstand mit strotzender Füllung des Ventrikels. Diese Pause in der Herzarbeit wich erst nach mehreren Secunden der nunmehr ebenfalls einsetzenden Peristaltik. Nach solchen Unregelmässigkeiten erholte sich das Herz meist wieder ziemlich gut. Die Pulszahl erreichte nach dem diastolischen Stillstand zunächst nur selten wieder die vorherige Höhe und nahm von da an fast constant ab; selten wurde sie für einige Minuten um 2—4 Schläge höher. Die Vorhöfe contrahirten sich während der Ventrikelperistaltik, manchmal selbst während des diastolischen Stillstandes desselben, in ziemlich normaler Weise, zeigten aber in den späteren Stadien eine viel schnellere Ermüdung, als der Ventrikel. Es kam so zuletzt ein Herzrhythmus zu stande, bei dem sich die Vorhofscontractionen zu denen des Ventrikels immer mehr in ihrer Frequenz dem Verhältniss von 1 : 2 näherten. Ein längeres Andauern dieses Verhältnisses und eine constante Wiederkehr bei allen Versuchen liess sich indess nicht beobachten; manche Versuche zeigten im Gegentheil grössere Frequenz der Vorhofscontractionen. Die Vorhöfe arbeiteten überhaupt sehr unregelmässig; ihre Thätigkeit ist schliesslich längst schon erloschen, während der Ventrikel noch mehrere Minuten, wenn auch schwach, weiter arbeitet. Die genauere Beobachtung des Ventrikels lässt in dessen Thätigkeit fortwährende Schwankungen erkennen; eine schon vorhandene, ausgesprochene Peristaltik kann für einige Zeit kräftigen Contractionen wieder vollkommen Platz machen, oder es arbeitet nur ein Theil des Ventrikels peristaltisch, während der andere sich normal bewegt. Das eben geschilderte Wechselspiel kann sich mehrmals wiederholen. Dabei sinkt aber die Pulsfrequenz sehr gleichmässig, und ist erst die Lähmung der Athmung und Skeletmuskeln eine vollständige, so gewinnen die peristaltischen Bewegungen die Oberhand. Sie setzen sich noch eine Zeit lang fort, werden immer unregelmässiger, schwächer und seltener, schliesslich versagen die Vorhöfe oder ein Theil des Ventrikels vollkommen und endlich erfolgt absoluter Stillstand des Herzens in starker Diastole. Die Zeit zwischen allgemeiner Lähmung und Herzstillstand schwankte zwischen

15 und 240 Minuten; im Durchschnitt betrug sie 60 Minuten. Die Dosis hatte auf die Schnelligkeit der Herzvergiftung keinen sehr deutlichen Einfluss. Es mag dies, abgesehen von den grossen individuellen Verschiedenheiten, die gerade in der Herzkraft der Versuchsthiere vorwalten, auch mit daran liegen, dass die Resorption der Injectionsmasse durch die rasche Herabminderung der Circulationsenergie je länger, je mehr erschwert wird.

Daraus, dass auch am isolirten Froschherzen bei Experimenten mit dem Williams'schen Apparat Pulsverlangsamung und diastolischer Stillstand eintraten, lässt sich vermuthen, dass im Beginn der Herzwirkung eine Reizung der im Herzen gelegenen Hemmungsapparate stattfindet. Ferner ergab sich bei der Beobachtung des isolirten Froschherzens, dass beim Beginn der Vergiftung das Pulsvolumen ungefähr der Frequenz entsprechend abnahm, dann aber plötzlich starke Schwankungen durchmachte und in manchen Fällen für einige Minuten enorm anstieg. Das in der Diastole strotzend gefüllte Herz contrahirte sich krampfhaft ad maximum, sodass das denkbar grösste Pulsvolumen erreicht wurde. Nach einer oder mehreren derartigen ungewöhnlichen Kraftleistungen erfolgten mehrere schwächere Contractionen, in denen gleichsam Kraft gesammelt wurde für eine zweite starke Zusammenziehung. Dieser rhythmische Wechsel grosser und kleiner Pulsvolumina war entweder der Vorläufer eines plötzlichen, mehrere Secunden anhaltenden, diastolischen Stillstandes, oder er bedeutete nur ein kurzes Uebergangsstadium von der normalen Herzarbeit zur Peristaltik. Letztere beherrschte das Bild in den letzten Stadien vollkommen und war verbunden mit grossen Unregelmässigkeiten und allmählichem Sinken des Pulsvolumens.

Erschwert waren die Versuche am Williams'schen Apparat durch die starke diastolische Erweiterung des Herzens, welche bedingte, dass sehr leicht Blutungen auftraten aus den bei der Präparirung des Herzens fast unvermeidlichen kleinsten Läsionen der Herzwand. Beim Beginn des Experimentes machten sich dieselben in keiner Weise geltend, erst mit der diastolischen Erschlaffung wurde die Herzwand durchlässig und liess oft sehr viel Blut hindurchtreten. Uebrigens liess sich auch dann, wenn das Herz nicht sichtbar blutete, an dem enorm schnellen Zuwachs der das Herz umgebenden Kochsalzlösung erkennen, dass eine sehr starke, für Kosotoxin vielleicht specifische Durchlässigkeit der Herzwandung vorhanden sein musste.

Dass die geschilderten Herzwirkungen auch wirklich dem Kosotoxin zuzuschreiben sind, liess sich beweisen durch rechtzeitige Zuleitung von normalem Blut, wodurch in mehreren Fällen die schon

deutlich beeinflusste Herzaction zur Norm zurückgeführt wurde. Einmal gelang es sogar, dasselbe Herz hintereinander zweimal zu vergiften und zweimal in einen annähernd normalen Zustand zurückzuführen. Schon erfolgter Stillstand des Herzens machte eine restitutio ad integrum auf dem angegebenen Wege unmöglich.

Allgemeines Wirkungsbild bei Säugethieren.

Säugethiere zeigten sich dem Kosotoxin gegenüber widerstandsfähiger, als Frösche. Pro Kilo Kaninchen beträgt die mittlere letale Dosis 0,05 g, subcutan injicirt. Die Lösung und Injection solcher Quantitäten machte infolge der Schwerlöslichkeit des Mittels einige technische Schwierigkeiten. Es mussten 10 ccm Wasser zur Verdünnung der Injectionsmasse angewandt werden; andernfalls fand sich 2—3 Stunden nach der Injection noch der grösste Theil unresorbirt im subcutanen Gewebe vor und färbte dasselbe lebhaft gelb. Nachdem diese Erfahrungen gemacht waren, wurde die angewandte Dosis möglichst verdünnt und an möglichst vielen Körperstellen vertheilt injicirt. Nur so konnte eine gute Resorption erwartet werden. Trotzdem bleibt es immer noch fraglich, ob von der einverleibten Dosis alles resorbirt wurde oder ob schon ein Theil davon genügte, den Tod herbeizuführen. Vielleicht ist dann die Dosis letalis mit 0,05 g pro Kilo Kaninchen zu hoch angegeben. Gross kann aber der Fehler nicht sein, denn von zwei Kaninchen mit 1,1 kg und 1,3 kg Körpergewicht wurden 0,05 g gut vertragen; sie mussten also vollkommen zur Resorption kommen und waren trotzdem nicht im Stande, den Tod herbeizuführen. Hunde und Katzen zeigten im Wesentlichen dasselbe Verhalten, wie Kaninchen. Nach intravenöser Injection traten die Vergiftungserscheinungen bedeutend schneller und nach kleineren Dosen ein.

1. Wirkung beim Kaninchen.

In den ersten 10—20 Minuten nach der Injection, selbst bei grösseren Dosen, verhielten sich die Thiere ausnahmslos vollkommen normal. Der Eintritt der ersten Vergiftungssymptome war stets ein ganz allmählicher und fast unmerklicher. Bei aufmerksamer Beobachtung zeigte sich zuerst nach 20—25 Minuten, dass die Thiere in eine gewisse Unruhe geriethen und anfingen, öfters ihre Stellung zu wechseln, während sie vorher ruhig dagesessen hatten. In einigen relativ häufigen Fällen erfolgte 20—30 Minuten nach der Injection eine Harnentleerung. Bald darauf wurde immer unverkennbarer, dass sich eine zunächst nur leichte Ermüdung der Skeletmuskeln ausbildete. Die Thiere wurden unsicher in ihrer gewohnten sitzenden

Stellung, schwankten bei Bewegungen hin und her und streckten gelegentlich die Hinterbeine gerade nach hinten, um in dieser sichereren Lage längere Zeit platt auf dem Bauche liegen zu bleiben. Hob man sie an den Ohren in die Höhe, so strampelten sie weniger lebhaft und anhaltend. Veranlasste man sie zu Gehbewegungen, so zeigte sich eine deutliche Unsicherheit und Schwäche der Hinterbeine. Dieselben schleppen ein wenig nach, machen eigenthümliche, kurze zuckende Bewegungen und das ganze Hintertheil schwankt bei jedem Schritt unsicher herüber und hinüber. In einzelnen Fällen zeigte sich auch schon in diesem frühen Stadium eine Beschleunigung und Erschwerung der Athmung. Meist blieb dieselbe zunächst noch normal und ging erst in $^3/_4$—1 Stunde sehr allmählich in heftige Dyspnoë über. Die Abnahme der Kraft und Sicherheit der Bewegungen äussert sich zunächst ganz besonders deutlich an den hinteren Extremitäten. Dieselben rutschen sehr oft nach hinten aus und werden nur mühsam wieder angezogen, oder das Thier zieht es vor, in den unnatürlichsten Stellungen liegen zu bleiben. Auf äussere Reize erfolgte aber noch gute Reaction, und stets waren die Thiere in diesem Stadium noch im Stande, wenn man sie aus der Ruhe aufjagte, ihre ganze Kraft zusammen zu raffen und die schwer ermüdeten Glieder behend zu bewegen. Nach solchen Anstrengungen legten sich die Thiere wieder platt auf den Bauch oder auf die Seite, zunächst noch mit aufgerichtetem Vordertheil, bis auch dieses gelähmt wurde. Die Stellung nahm schliesslich immer mehr den Charakter einer typischen Orthopnoë an, d. h. der Körper lag platt auf dem Boden und nur das Vordertheil wurde noch mit äusserster Anstrengung nach oben gehalten. Die Athmung wurde unterdessen immer mühsamer und leise schnaufend; ihre Frequenz wechselte sehr, meist war sie ein wenig erhöht, später nahm sie stets erheblich zu. Die Thiere lagen angestrengt athmend Minuten lang ruhig da, suchten dann plötzlich durch atactische, strampelnde Bewegungen sich eine andere Lage zu verschaffen und krochen auch wohl auf den Vorderbeinen ein Stück weit fort, wobei die Hinterbeine schlaff nachgezogen wurden. Die Reflexe erfolgten noch sehr prompt, ebenso erscheint das Bewusstsein fast bis zuletzt gut erhalten. In mehreren Fällen wurde mässiger Speichelfluss und fast stets eine reichliche Polyurie beobachtet.

Der allgemeinen Muskellähmung widerstanden am längsten die Nackenmuskeln; endlich ermüdeten auch diese, der Kopf sank platt zu Boden und wurde nur hie und da noch einmal ruckweise in die Höhe geschleudert. Damit ist die Vergiftung in das letzte Stadium eingetreten. Die Athmung erfolgte unter deutlichem Röcheln und

wurde immer jagender und flacher. Durch kräftiges Anfassen konnte man immer noch strampelnde Vorwärtsbewegungen des Thieres veranlassen, aber spontane Bewegungen wurden immer seltener. Die ganze Kraft wurde auf die Athmung verwendet. In diesem Zustand lagen die Thiere noch 10—15 Minuten da, bis endlich die Athmung anfing langsamer zu werden, und innerhalb weniger Minuten durch sehr allmähliches, gleichmässiges Erlöschen derselben ohne irgend welche Krämpfe der Tod eintrat.

Bis zuletzt zeigte das Vergiftungsbild auch nicht die geringsten Reizerscheinungen; es besteht kurz zusammengefasst in sehr allmählich abgestufter Muskellähmung, in Respirationsstörungen, Polyurie und Speichelfluss.

Versuchsbeispiel.

Versuch vom 16. März 1894. Einem Kaninchen von 1070 g Körpergewicht werden 0,3 g Kosotoxin in 8 ccm H_2O + 2 ccm kohlensauren Natrons gelöst an mehrere Stellen subcutan injicirt.

10 h. — m. Injection beendigt.

10 h. 15 m. Athmung 66, Harnentleerung.

10 h. 25 m. Athmung 88, beginnende Schwäche.

10 h. 30 m. Athmung 100, das Thier liegt auf der Seite, Vordertheil ist noch aufgerichtet.

10 h. 40 m. Athmung 62, das Thier kann noch aufrecht sitzen und schnell laufen.

10 h. 50 m. Beginnende Orthopnoë.

11 h. — m. Harnentleerung, Athmung 116, das Thier wälzt sich hin und her, richtet sich mühsam auf; Reflexe prompt.

11 h. 10 m. Kopf sinkt zu Boden, wird mehrmals zuckend in andere Lage geschleudert, Athmung 120, flach.

11 h. 12 m. Athmung immer flacher und schneller, völlige Lähmung.

11 h. 14 m. Athmungsstillstand, Tod ohne Krämpfe, Pupille weit.

11 h. 16 m. Beginnende Muskelstarre, Pupille eng.

11 h. 20 m. Vollkommene Muskelstarre.

11 h. 30 m. Elektrische Reizung der Adductoren des Oberschenkels giebt nur fibrilläre Zuckungen.

Einzelne Symptome.

Die Muskellähmung war im Unterschied von dem Verhalten der Froschmuskeln mit dem Eintritt des Todes eine fast absolute; auch die stärksten Ströme machten bei sofortiger Blosslegung und Reizung der Muskeln nur noch wenige fibrilläre Zuckungen. Wie schwerwiegend der Chemismus des Säugethiermuskels durch Kosotoxin verändert wird, geht daraus hervor, dass schon in den ersten 5—10 Minuten nach dem Tode eine hochgradige Starre fast aller

Skeletmuskeln vorhanden war. Nur in einigen Fällen entwickelte sich dieselbe weniger rapid und begann dann mit Steifigkeit der Kiefer, Ellbogen- und Kniegelenke. Die allmähliche Lösung der Starre erfolgte nach 18—24 Stunden. Das makroskopische Aussehen der Muskeln zeigte bei den sofort nach dem Tode vorgenommenen Sectionen nichts Abnormes.

Als positive Erklärung für die Athmungslähmung konnte mehrmals eine vollständige Zwerchfellslähmung nachgewiesen werden. Nur in einem Falle war nach bereits erfolgtem Herzstillstand das Zwerchfell noch reizbar; gleichzeitig erwiesen sich aber auch die übrigen Muskeln als nicht vollkommen gelähmt.

Die bei allen Sectionen beobachtete hochgradige venöse Hyperämie spricht dafür, dass die Asphyxie als Haupttodesursache zu betrachten ist. Nach Eröffnung des Abdomen zeigten die oberflächlich vorliegenden Darmschlingen nicht die geringste peristaltische Bewegung.

Die auffallende Polyurie machte eine gleichzeitige Glykosurie wahrscheinlich. Dieselbe wurde auch mehrere Male durch die gewöhnlichen Zuckerproben mit Wahrscheinlichkeit constatirt, liess sich aber nicht in allen Fällen nachweisen. Mehrere Versuche, dieselbe durch kleine, nicht letale Dosen zu Stande zu bringen, ergaben völlig negative Resultate. Die Untersuchung des Harns auf weitere Bestandtheile bewies, dass das Vorhandensein von ausgeschiedenem Kosotoxin in demselben unwahrscheinlich war, denn auf Zusatz von Kalilauge ergab sich keine Rothfärbung.

Auch die Salivation war kein ganz constantes Symptom. Zucker konnte in dem abgeschiedenen Speichel nicht nachgewiesen werden.

Die Pupille zeigte vor dem Tode constant starke Erweiterung, wenige Minuten nachher maximale Verengerung.

Das Verhalten der Körpertemperatur war ohne Besonderheiten. Als Folge der schnell eintretenden Muskelstarre hätte man eine deutliche postmortale Temperatursteigerung erwarten können. Die folgende Tabelle zeigt aber einen gleichmässigen Temperaturabfall nach dem Tode.

	Temperatur
vor dem Tode	39° C.
5 Min. nach	39° C.
7 = = =	38,9° C. (Starre)
8 = = =	38,8° C.
10 = = =	38,7° C.
13 Min. nach dem Tode	38,5° C.
15 = = = =	38,4° C.
16 = = = =	38,3° C.
18 = = = =	38,1° C.
20 = = = =	37,9° C.

2. Wirkung bei der Katze.

Wie beim Kaninchen, so bildeten auch bei der Katze Muskellähmung und Dyspnoë die wesentlichen Vergiftungserscheinungen. In verstärktem Maasse machte sich bei der Katze die Vermehrung der verschiedenen Secrete geltend. Ganz besonders stark war der Speichelfluss, aber auch Polyurie und reichliche Entleerung von Darmschleim per anum wurden beobachtet. Als neue Erscheinung kam häufiges Erbrechen hinzu; es wurde dabei eine reichliche Menge verschluckten Speichels zu Tage gefördert. Die Dyspnoë setzte sehr plötzlich ein und führte zu einer ganz enormen Athemfrequenz (bis 240 pro Minute). Das Uebrige lehrt das folgende Versuchsbeispiel:

Versuchsbeispiel.

Versuch vom 20. April 1894. Eine Katze von 2,5 kg Gewicht bekommt eine Lösung von 0,1 g Kosotoxin in 2 ccm Natriumcarbonat + 8 ccm Wasser an drei verschiedenen Stellen des Rückens subcutan injicirt. 10 h. 30 m. Injection.

10 h. 30 m. bis 11 h. 20 m. Athmung 30 in der Minute, geringer Speichelfluss, Kau- und Leckbewegungen, mehrmaliges Aufstossen und Niesen. Grosse Unruhe.

11 h. 20 m. bis 11 h. 50 m. Athmung wird angestrengt, ruckweise, Frequenz 26, die Bewegungen verrathen Mattigkeit und werden etwas später unsicher und schwankend. Entleerung von Koth und Urin, breitbeinige Haltung.

11 h. 50 m. bis 12 h. 15 m. Starker Speichelfluss, Würg- und Kaubewegungen, Athmung 26, mit starken Exspirationsstössen; die Bewegungen werden tastend und unsicher. Reichliches Erbrechen eines schaumigen Mageninhaltes.

12 h. 15 m. Athmung 100, plötzliche Dyspnoë; aus dem After wird glasiger Schleim entleert.

12 h. 15 m. bis 1 h. 20 m. Athmung 40—60, dyspnoisch, Erbrechen und Urinentleerung, das Thier bricht mitten während des Gehens zusammen.

1 h. 20 m. bis 2 h. — m. Athmung 120, stärkste Dyspnoë, Athemfrequenz schwankt beständig, nimmt aber langsam zu. Harnentleerung, Bewegungen sehr unbeholfen.

2 h. — m. bis 2 h. 20 m. Athmung immer jagender und flacher, schliesslich Frequenz von circa 240, das Thier liegt platt auf dem Boden, schreit laut beim Anfassen, sucht sich vergeblich aufzurichten.

2 h. 25 m. Athmung nimmt ab (80—50) und wird flacher. Auf Anrufen reagirt das Thier noch mit Augenbewegungen, stösst mehrmals durchdringendes Geschrei aus, kann kaum noch den Kopf vom Boden erheben.

2 h. 27 m. Athmung immer langsamer und leiser, starke Kau- und Schluckbewegungen, zweimalige schwache tetanische Streckung, Pupillen weit.

2 h. 30 m. Athmung ist ganz allmählich erloschen, die Hals- und

Extremitätengelenke sind bereits starr fixirt. Pupillen weit, erweitern sich langsam ad maximum.

3. Wirkung beim Hund.

Am Hund liess sich als Anzeichen einer vermehrten Speichelsecretion nur häufiges Aufstossen und auffallende Leck- und Schlingbewegungen beobachten. Eigentlicher Speichelfluss und Erbrechen blieben aus. Wie bei der Katze, so setzte auch hier die Dyspnoë sehr plötzlich ein. Sonst war das Vergiftungsbild den früheren Beobachtungen an anderen Thieren durchaus analog.

Versuchsbeispiel.

Versuch vom 16. April 1894. Ein kleiner Hund von 2,9 kg Gewicht erhielt 0,25 g Kosotoxin in 2 ccm Natriumcarbonat + 8 ccm Wasser an 3 Stellen injicirt. 10 h. 50 m. Injection.

10 h. 50 m. bis 11 h. 38 m. Athemfrequenz bleibt sich gleich, es treten nur stärkere Exspirationen auf, zahlreiche Leck- und Schlingbewegungen; beginnende Lähmung des Hintertheils.

11 h. 38 m. bis 11 h. 50 m. Athmung plötzlich circa 100, stark dyspnoisch, Zunge hängt weit heraus, Tremor der Vorderbeine, zappelnde vergebliche Bemühungen, sich aufzurichten.

11 h. 50 m. bis 12 h. — m. Athemfrequenz schwankt beständig, erreicht allmählich 150, hochgradige Lähmung.

12 h. — m. bis 12 h. 20 m. Athmung 100, stärkste Dyspnoë, das Thier liegt platt auf dem Boden.

12 h. 20 m. bis 12 h. 40 m. Athmung 130, Kopf kann nicht mehr erhoben werden, Pupille weit.

12 h. 41 m. Athmung wird flacher und langsamer, Tod ohne Krämpfe, Pupille weit.

Wirkung des Kosotoxins auf den Circulationsapparat des Warmblüters.

Alle hierher gehörigen Versuche wurden mit Kaninchen angestellt; es ergab sich dabei, dass man am besten mehrere kleine Dosen (Centigramme) Kosotoxin in längeren Abständen hinter einander in die Jugularvene injicirt, wenn man im Circulationsapparat deutliche Veränderungen beobachten will. Grössere Dosen auf einmal applicirt führten bei den ersten Experimenten zu schnell den Tod durch Herzlähmung herbei, eine einmalige kleine Dosis machte zu wenig Veränderungen. Am geeignetsten waren 0,08—0,1 g auf 2—3 Injectionen vertheilt, es gehörte also eine ziemlich grosse Menge, auch bei intravenöser Injection, dazu, um die Circulation wesentlich zu beeinflussen Die zur Ausführung der Versuche erforderlichen operativen Eingriffe (Tracheotomie, Freilegung der Arteria carotis und Vena jugularis) geschahen ohne Narkose; künstliche Athmung machte sich erst am Ende der Versuche nöthig.

Die auf diesem Wege am Kymographion erhaltenen Blutdruckcurven zeigen insgesammt ein ziemlich übereinstimmendes Bild, welches wenig charakteristisches aufzuweisen hatte. Der Blutdruck hält sich fast in der ganzen Länge der Curve auf ungefähr gleicher Höhe und steigt nur gegen das Ende hin regelmässig etwas an. Er schwankt nur um 10—20 mm ohne nachweisbare Ursache und ohne dass diese Schwankungen in den verschiedenen Curven mit Gesetzmässigkeit wiederkehren. Ausgezeichnet sind aber die Curven durch kurze, circa 1 Minute anhaltende Krampfanfälle in den ersten 5 Minuten nach einer Injection, deren Auftreten sich auf der Curve zu erkennen giebt durch erhebliche rhythmische Blutdruckschwankungen von circa 40 bis 50 mm Quecksilber. Einige Male traten solche Schwankungen auch ohne gleichzeitige Krämpfe auf. Eingeleitet wurden diese Anfälle durch mässige Dyspnoë, welche nach dem Aufhören der Krämpfe noch 1—2 Minuten anhielt. Die Pulsfrequenz war während dieser Vorgänge mässig herabgesetzt. In den ersten Stadien der Vergiftung tritt nach derartigen Anfällen rasche Erholung ein; Blutdruck, Pulsfrequenz und Herzrhythmus kehren zum früheren Verhalten zurück. Späterhin kann nach einem Krampfanfall die Dyspnoë länger anhalten; schliesslich wird die Athmung insufficient, Blutdruck und Pulsfrequenz sinken sehr rasch, und es gelingt auch durch sofort eingeleitete künstliche Athmung nicht mehr, die Abnahme der Circulationsenergie aufzuhalten. Die Herzarbeit wird immer schwächer und unregelmässiger und nach 3—4 Minuten erfolgt Herzstillstand und rapides Absinken des Druckes. Die Druckcurve kann sich aber noch 1—2mal über die Abscisse erheben und kurze Zeit über derselben erhalten. In einem Falle wurde sogar dreimalige kurze Wiederkehr der Herzarbeit beobachtet. Dass auch nach völligem Absinken der Druckcurve die Herzarbeit noch nicht ganz erloschen war, zeigte sich bei einigen sofort vorgenommenen Sectionen. Das Herz arbeitete in dem eröffneten Thorax noch einige Minuten mit sehr kleinen, schliesslich kaum merklichen Contractionen weiter.

Fassen wir die Ergebnisse dieser Versuche kurz zusammen, so bieten die regelmässig beobachteten Krämpfe und periodischen Respirationsstörungen gegenüber den Versuchen mit subcutanen Injectionen etwas ganz Neues. Man darf wohl annehmen, dass es sich hier um eine Wirkung auf das Centralnervensystem handelt, die sehr schwer auszulösen ist und nur bei plötzlicher Einführung grösserer Giftmengen in die Blutbahn zu Stande kommt. Eine Beeinflussung des vasomotorischen Apparates ist nicht beobachtet worden. Die Einwirkung aufs Herz kennzeichnet sich als directe Lähmung der

Herzmuskelfaser, welche zunächst ohne wesentliche Veränderung des Blutdruckes und der Pulszahl eingeleitet wird und sich nur durch periodisch auftretende arhythmische Contractionen kundgiebt. Hat die Lähmung einen gewissen Grenzwerth erreicht, so ergiebt sich plötzliche Insufficienz der Herzkraft und nach wenigen Minuten tritt der definitive Herzstillstand ein.

Da keine von den gewonnenen Blutdruckcurven an irgend einer Stelle etwas charakteristisches darbot, erschien es unnöthig, die Abbildung einer solchen dem Texte beizufügen.

Zum Schluss noch einige kurze Bemerkungen über mehrere Versuche, zu deren Fortsetzung die Zeit gefehlt hat. Da nach den übrigen Beobachtungen eine allgemeine giftige Wirkung des Kosotoxins dem Protoplasma gegenüber wahrscheinlich war, wurden mehrere Experimente angestellt zu dem Zwecke, die Einwirkung des Kosotoxins auf einzellige Organismen zu studiren. Am geeignetsten hierzu erschien es, festzustellen, welche Veränderungen die Hefegährung mit der gewöhnlichen Bierhefe durch Kosotoxinzusatz erleidet. Es wurden zu diesem Zwecke bei jedem Versuch drei Gährungsröhrchen, wie sie von der klinischen Diagnostik her bekannt sind, mit 5 proc. Traubenzuckerlösung und einer gleichen genau abgewogenen Menge Hefe beschickt. Von diesen drei Röhrchen erhielt das erste mehrere Milligramm Kosotoxin zugesetzt, welche in 1 ccm Wasser + 2—3 Tropfen Natriumcarbonat gelöst waren; die Röhrchen Nr. 2 und 3 dienten zur Controle, und zwar erhielt Nr. 2 1 ccm Wasser mit soviel Tropfen Natriumcarbonat zugesetzt, als nöthig gewesen waren, um das Kosotoxin zu lösen, und Nr. 3 blieb ohne jeden Zusatz. Wurde hierauf im Brutschrank die Gährung eingeleitet, so ergab sich, allerdings erst bei Zusatz von über 5 mg Kosotoxin zu 25 ccm Röhrcheninhalt, dass in dem kosotoxinhaltigen Röhrchen die Gährung wesentlich langsamer und schwächer auftrat, als in den beiden Controlröhrchen. Es ergiebt sich daraus ein schädigender Einfluss des Kosotoxins auf den Stoffwechsel der Hefezelle.

Ein völlig negatives Resultat lieferten einige Versuche, bei Katzen, in deren Fäces Tänieneier nachgewiesen waren, durch Dosen von 0,1 g Kosotoxin in Pulver oder Pillen gegeben, Bandwürmer abzutreiben. Als besonders schwierig erwies sich dabei die Wahl des richtigen Abführmittels, welches schnell genug Entleerung herbeiführt und dem Parasiten nicht Zeit lässt, sich von der Kosotoxinwirkung zu erholen. Die bei subcutaner Einverleibung tödtliche Dosis von 0,1 g wurde, per os gegeben, gut vertragen und verursachte nur geringe Uebelkeit mit 1—2 maligem Erbrechen.

Zusammenfassung der Ergebnisse.

Ein kurzer Ueberblick über die durch vorliegende Untersuchungen gewonnenen Resultate ergiebt für die pharmakologischen Wirkungen des Kosotoxins folgende Hauptpunkte:

Am meisten tritt hervor die periphere Muskelwirkung. Dieselbe setzt sich zusammen aus einer Lähmung der motorischen Nervenendigungen im Muskel und aus einer directen Schädigung der Muskelfibrille selbst. Bei Säugethieren wird diese Lähmung durch Ausserkrafttreten der Respirationsmuskeln zur Todesursache.

Bei der Einwirkung aufs Herz handelt es sich im Wesentlichen zweifellos ebenfalls um Störungen, die als Muskelwirkung aufzufassen sind.

Die sensiblen Bahnen und Reflexcentra lässt das Kosotoxin unbeeinflusst.

Eine centrale Wirkung kommt im Allgemeinen wenig zur Geltung, kann aber mit ziemlicher Bestimmtheit vermuthet werden

1. aus den respiratorischen Störungen beim Frosch und Säugethier,
2. aus den bei intravenöser Injection am Kaninchen regelmässig beobachteten Krampfanfällen.

Ein Vergleich der eben geschilderten Wirkungen des Kosotoxins mit denen der Filix-, Panna- und Polystichumsäure [1]) führt zu interessanten Ergebnissen. Letztere drei Stoffe sind als wirksame Bestandtheile aus wurmtreibenden Substanzen isolirt worden und zeigen in ihrem chemischen Verhalten und ihrer pharmakologischen Wirksamkeit grosse Aehnlichkeit mit dem Kosotoxin. Alle vier Stoffe zeigen analoge Löslichkeitsverhältnisse und enthalten als einen Componenten Buttersäure oder Isobuttersäure, welche leicht aus ihnen abzuspalten und an dem charakteristischen Geruch zu erkennen ist.

Hinsichtlich der Wirkungen gestattet besonders die von Poulsson genauer untersuchte Filixsäure einen genaueren Vergleich mit dem Kosotoxin. Uebereinstimmend mit den Kosotoxinwirkungen sind:

1. die an Fröschen und Säugethieren beobachteten und durch besondere, eingehende Muskeluntersuchungen gestützten peripheren Muskelwirkungen;

---

1) a) „Ueber den giftigen und bandwurmtreibenden Bestandtheil des ätherischen Filixextractes“, von E. Poulsson, Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXIX. 1. Heft. 1.

b) „Ueber einen wirksamen Bestandtheil von Rhizoma Pannae“, von R. Boehm, Ebenda. Bd. XXXV. 1. Heft. 1.

c) „Ueber Polystichumsäuren“, voo E. Poulsson, Ebenda. Bd. XXXV. 2. Heft. 1.

2. der am Froschherzen beobachtet diastolische Stillstand;
3. das Fehlen einer Alteration der sensiblen Nerven und der vasomotorischen Centren;
4. der Nachweis einer reducirenden Substanz im Harn vergifteter Kaninchen.

Abweichend von der Kosotoxinwirkung finden sich bei der Filixsäure hochgradige Lähmungs- und Erregungszustände des Centralnervensystems.

Ziehen wir noch die Panna- und Polystichumsäure zum Vergleich hinzu, so kann man die vier Stoffe nach ihrer Wirkung ungezwungen in zwei Gruppen theilen. Zu der einen gehören die Filix- und Polystichumsäure, welche beide 2 mg als Dosis letalis für Frösche aufweisen und vorwiegend centrale Lähmung hervorrufen, zu der zweiten Gruppe sind die Pannasäure und das Kosotoxin zu zählen, beide mit 1 mg als Dosis letalis für Frösche und einer ebenfalls kleineren Dosis letalis für Kaninchen; beide sind ferner eminente Muskelgifte und beeinflussen das Centralnervensystem weniger intensiv.

An dieser Stelle erlaube ich mir noch, meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Geh. Medicinal-Rath Prof. Dr. Boehm für Anregung zu der Arbeit und gütige Unterstützung bei der Ausführung derselben den besten Dank auszusprechen.

Ebenso bin ich Herrn Privatdocent Dr. med. et phil. Heffter, Assistent des pharm. Instituts, zu grossem Dank verpflichtet für die mir allezeit freundlichst gewährte Anleitung und Hülfe bei Ausführung der vorliegenden Untersuchungen.

Lebenslauf.

Ich, Johannes Martin Handmann, wurde am 18. März 1872 zu Tritschinopoly in Vorderindien (Präsidentschaft Madras) geboren als 3. Sohn des evang.-luther. Missionars Heinrich Richard Handmann. Bis zum Jahre 1876 verweilte ich in Indien, 1876 wurde ich nach Deutschland gebracht und fand 1877 im Hause des Herrn Schulrath Schmidt zu Greiz Aufnahme als Pflegesohn. In Greiz besuchte ich von Ostern 1878 bis Ostern 1890 die Gymnasial-Vorschule und das Städtische Gymnasium. Meine Studien begann ich Ostern 1890 in Leipzig, bestand daselbst im Winter 1892 das tentamen physicum und genügte im Sommersemester 1892 beim Königl. Bair. Infant.-Regiment No. 19 zu Erlangen meiner Militärpflicht. Hierauf studirte ich noch 2 Semester in Erlangen und 3 Semester in Leipzig. Das Staatsexamen beendete ich am 9. Juli d. J.

Während meiner Studienzeit war ich Schüler folgender Herren: Altmann, Boehm, Birch-Hirschfeld, Braune †, Curschmann, Döderlein, Fick, Flechsig, Frommel, Fleischer, Garten, Gerlach, Graser, Heffter, Heymann, Heubner, Hess, Heinecke, Hermann, His sen., His jun., Hofmann, Hoffmann, Kockel, Leuckart, Ludwig †, Marshall, Pfeffer, Romberg, Penzoldt, Sattler, Schmidt, Schoen, Strümpell, Thiersch †, Tillmanns, Wiedemann, Wislicenus, Zenker, Zweifel.

Martin Handmann,
approb. Arzt.

Leipzig, am 23. Juli 1895.